

学位授与番号	医博甲第1351号
学位授与年月日	平成11年3月25日
氏名	角野佳史
学位論文題目	Transformation of Epithelial Madine-Darby Canine Kidney Cells with P60 ^{v-src} Induced Expression of Membrane-Type I Matrix Metalloproteinase and Invasion
論文審査委員	主査 教授 井上正樹 副査 教授 中西功夫 教授 山本健一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

癌細胞が原発巣から離脱し転移が成立するには、基底膜を破り浸潤するステップが必要である。基底膜の主な成分であるIV型コラーゲンの分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ2（MMP-2）を特異的に活性化する膜型MMP-1（MT1-MMP）はさまざまな癌細胞で発現しその発現レベルは癌の浸潤性・悪性度と相関する。本研究では、正常上皮細胞の癌化に伴うMT1-MMPの発現誘導について検討した。研究成果は以下のように要約される。

MDCK腎上皮細胞にリン酸カルシウム法により癌遺伝子v-srcを導入しいくつかのv-src発現クローンを得た。MDCK細胞はプラスチックディッシュ上では細胞同士が強固に接着した敷石状に単層に増殖するが、v-src遺伝子導入によりMDCK細胞はトランスフォームし、その発現量に応じて細胞間およびディッシュへの接着は緩くなり線維芽細胞様から球状の形態を示した。v-src遺伝子導入MDCK細胞ではMT1-MMPの発現が誘導され、v-src発現量に比例してMT1-MMPの発現量も増加した。MT1-MMPの発現によりMMP-2の活性化が生じていることを確認した。次に、これらの細胞における造腫瘍性、転移性を検討するため、ヌードマウスの腎被膜下に細胞を注入した。MDCK細胞では造腫瘍性・転移性を認めなかったが、v-src導入細胞では腫瘍形成と腎への同所移植により肺へ転移を認めた。

以上より、MDCK細胞はv-src導入により癌化・悪性化形質を示し、MT1-MMPの発現誘導とともに造腫瘍性、転移性を獲得したことからMT1-MMPが造腫瘍性、転移性に重要な役割を果たすことが示唆された。臨床材料を用いた検討で上皮系細胞の癌化・悪性化に伴いMT1-MMPの発現が認められる例が多数報告されており、転移・浸潤におけるその重要性が指摘されている。しかしこれまで、培養細胞系で正常上皮細胞の癌化に伴うMT1-MMPの発現誘導に関する報告はない。今回の研究で作成したv-src導入MDCK細胞は、上皮系細胞の癌化に伴うMT1-MMP発現誘導のモデルとして有用であると考えられた。

以上、本研究は上皮系細胞の癌形質獲得の解明に新知見を付与する労作であると評価された。